

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

|  |  |   |   |
|--|--|---|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :<br><b>A61K 31/19, 31/195 // (A61K 31/19, 31:215)</b>   |  | <b>A1</b>   | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 95/28919</b><br>(43) Internationales<br>Veröffentlichungsdatum: <b>2. November 1995 (02.11.95)</b> |
| (21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP95/01565</b><br>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>25. April 1995 (25.04.95)</b><br>(30) Prioritätsdaten:<br><b>P 44 14 538.1      26. April 1994 (26.04.94)      DE</b><br>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>KLINGE PHARMA GMBH [DE/DE]; Berg-am-Laim-Strasse 129, D-81673 München (DE).</b><br>(72) Erfinder; und<br>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>HEIL, Matthias [DE/DE]; Gnesener Strasse 23, D-85276 Pfaffenhofen (DE). SCHLI-ACK, Michael [DE/DE]; Neumarkter Strasse 82, D-81673 München (DE). SEIBEL, Klaus [DE/DE]; Haberlstrasse 9, D-82166 Gräfelfing (DE).</b><br>(74) Anwälte: <b>KOLB, Helga usw.; Hoffmann, Eitle &amp; Partner, Arabellastrasse 4, D-81925 München (DE).</b>  |  | (81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, CA, CN, JP, KR, MX, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b><br><br><b>Veröffentlicht</b><br><i>Mit internationalem Recherchenbericht.<br/>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> |   |
| (54) Title: <b>MEDICAMENT CONTAINING p-OXYBENZOIC ACID DERIVATIVE AND FIBRATE</b><br>(54) Bezeichnung: <b>ARZNEIMITTEL ENTHALTEND p-OXYBENZOE SäUREDERIVAT UND FIBRAT</b><br>(57) Abstract<br><p>The invention concerns a medicament containing a combination of a derivative of p-oxybenzoic acid of the general formula (I), wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen or a straight-chain or branched C1-C4 alkyl group, n = 1, 2, X represents -CH(OH)-, -CO-, and R<sup>2</sup> represents -OH, -NHCH<sub>2</sub>COOH, or a physiologically compatible salt thereof, and a fibrate, as well as usual standard carrier substances, auxiliaries and/or additives. A preparation of this type is suitable for the treatment of combined hyperlipidemia. The invention also concerns a process for producing the disclosed medicament.</p> <div style="text-align: center;"><math display="block">\text{R}^1 - \text{C}_6\text{H}_4 - (\text{CH}_2)_n - \text{X} - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CO} - \text{R}^2 \quad (\text{I})</math></div> <p>(57) Zusammenfassung<br/><p>Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel, das eine Kombination aus einem p-Oxybenzoesäurederivat der allgemeinen Formel (I), worin R<sup>1</sup> = H oder eine geradkettige oder verzweigte C1-C4-Alkylgruppe, n = 1, 2, X = -CH(OH)-, -CO-, R<sup>2</sup> = -OH, -NHCH<sub>2</sub>COOH bedeuten, oder einem physiologisch verträglichen Salz davon und einem Fibrat sowie übliche Trägerstoffe, Hilfsmittel und/oder Zusatzstoffe enthält. Ein derartiges Präparat eignet sich zur Therapie der kombinierten Hyperlipidämie. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung des vorstehend genannten Arzneimittels.</p></p> |  |   |   |

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                                |    |                                   |    |                                |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich                     | GA | Gabon                             | MR | Mauretanien                    |
| AU | Australien                     | GB | Vereinigtes Königreich            | MW | Malawi                         |
| BB | Barbados                       | GE | Georgien                          | NE | Niger                          |
| BE | Belgien                        | GN | Guinea                            | NL | Niederlande                    |
| BF | Burkina Faso                   | GR | Griechenland                      | NO | Norwegen                       |
| BG | Bulgarien                      | HU | Ungarn                            | NZ | Neuseeland                     |
| BJ | Benin                          | IE | Irland                            | PL | Polen                          |
| BR | Brasilien                      | IT | Italien                           | PT | Portugal                       |
| BY | Belarus                        | JP | Japan                             | RO | Rumänien                       |
| CA | Kanada                         | KE | Kenya                             | RU | Russische Föderation           |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KG | Kirgisistan                       | SD | Sudan                          |
| CG | Kongo                          | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden                       |
| CH | Schweiz                        | KR | Republik Korea                    | SI | Slowenien                      |
| CI | Côte d'Ivoire                  | KZ | Kasachstan                        | SK | Slowakei                       |
| CM | Kamerun                        | LI | Liechtenstein                     | SN | Senegal                        |
| CN | China                          | LK | Sri Lanka                         | TD | Tschad                         |
| CS | Tschechoslowakei               | LU | Luxemburg                         | TG | Togo                           |
| CZ | Tschechische Republik          | LV | Lettland                          | TJ | Tadschikistan                  |
| DE | Deutschland                    | MC | Monaco                            | TT | Trinidad und Tobago            |
| DK | Dänemark                       | MD | Republik Moldau                   | UA | Ukraine                        |
| ES | Spanien                        | MG | Madagaskar                        | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland                       | ML | Mali                              | UZ | Usbekistan                     |
| FR | Frankreich                     | MN | Mongolei                          | VN | Vietnam                        |

## ARZNEIMITTEL ENTHALTEND P-OXYBENZOE SäUREDERIVAT UND FIBRAT

Die Erfindung betrifft Präparate zur Therapie der kombinierten Hyperlipidämie und insbesondere Kombinationspräparate mit einem Gehalt an einem p-Oxybenzoesäurederivat, wie Lifibrol (4-(4'-tert.-Butylphenyl)-1-(4'-carboxyphenoxy)-2-butanol), und einem Fibrat.

Arteriosklerose und Herzinfarkte gehören zu den häufigsten Todesursachen. Die wesentlichen Risikofaktoren sind hierbei hohe Konzentrationen an Serumcholesterin, hohe Konzentrationen an LDL-Cholesterin (Low Density Lipoprotein-Cholesterin), hohe Konzentrationen an LP(a) (Lipoprotein(a)), niedrige Konzentrationen an HDL-Cholesterin (High Density Lipoprotein-Cholesterin), hohe Konzentrationen an Triglyceriden im Serum, erhöhte Konzentrationen an Fibrinogen im Serum sowie erhöhter Blutdruck und Rauchen.

Idealerweise sollten bei Patienten mit einer kombinierten Hyperlipidämie möglichst viele dieser Risikofaktoren im Rahmen einer medikamentösen Therapie Arteriosklerosegefährdeter Patienten günstig beeinflusst werden (vgl. z.B. S.M. Grundy, Am. J. Cardiol., Bd. 70 (1992), S. 27I-32I).

Es gibt bisher jedoch keine Möglichkeit zu einer umfassenden Therapie der genannten Risikofaktoren bei Arteriosklerose-gefährdeten Patienten.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, wie Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin und weitere Statine, reduzieren zwar die Konzentrationen an Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin im Serum, sie verringern aber nur in geringem Masse die Konzentration an Triglyceriden im Serum (vgl. H. Vanhanen und T.A. Miettinen, Euro. J. Clin. Pharmacol., Bd. 42 (1992), S. 127-130).

Substanzen aus der Klasse der Fibrate, wie Bezafibrat, Clofibrat und Gemfibrozil, reduzieren primär die Triglyceride und erhöhen die HDL-Konzentration, haben aber nur einen geringen Einfluss auf das Serumcholesterin (vgl. P. Zimetbaum et al., J. Clin. Pharmacol., Bd. 31 (1991), S. 25-37).

Die Konzentration an LP(a) bleibt von beiden Substanzklassen unbeeinflusst.

Als Lipidsenker sind aus EP-A-0 133 935 bestimmte p-Oxybenzoesäurederivate bekannt. Ein Beispiel für diese Verbindungen ist Lifibrol, das primär das LDL-Cholesterin, die Triglyceride und das LP(a) senkt (P. Schwandt, 62nd EAS Congress, Jerusalem, 5.-9. September 1993).

Die Kombination von Fibraten mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern kann wegen der dabei auftretenden schweren Nebenwirkungen nicht zur Therapie der kombinierten Hyperlipidämie eingesetzt werden (vgl. D.R. Illingworth und S. Bacon, Circulation, Bd. 79 (1989), S. 590-596)).

Nach den vorstehenden Ausführungen besteht ein dringender Bedarf an einem hochgradig wirksamen und dennoch gut verträglichen Mittel zur Therapie der kombinierten Hyperlipidämie.

Eine Aufgabe der Erfindung besteht daher darin, ein neues Arzneimittel zur Therapie der kombinierten Hyperlipidämie bereitzustellen.

Insbesondere soll mit der vorliegenden Erfindung ein Mittel bereitgestellt werden, das nach Möglichkeit

- die Konzentration an Triglyceriden im Serum reduziert;
- die Gesamtkonzentration an Cholesterin im Serum verringert;
- die Konzentration an HDL im Serum erhöht;
- die Konzentration an LDL im Serum verringert;
- die LP(a)-Konzentration im Serum verringert; und
- die Konzentration an Fibrinogen im Serum verringert.

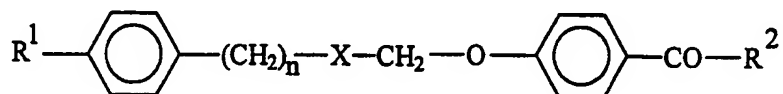
Dabei soll angesichts der Tatsache, dass eine kombinierte Hyperlipidämie in der Regel eine Langzeittherapie erfordert, besondere Aufmerksamkeit auf eine gute Verträglichkeit des Mittels gerichtet werden. Ferner soll berücksichtigt werden, dass für eine erfolgreiche Langzeittherapie die Compliance des Patienten unerlässlich ist und das Mittel daher einfach und ohne erhebliche Belastung des Patienten verabreichbar sein muss.

Eine weitere Aufgabe besteht in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung eines Arzneimittels mit den vorstehend genannten Eigenschaften.

Es wurde nun festgestellt, dass die vorstehend genannten Aufgaben gelöst werden, indem ein Kombinationspräparat mit einem Gehalt an einem oder mehreren p-Oxybenzoesäurederivaten der nachstehend angegebenen Formel und einem oder mehreren Fibraten sowie ein Verfahren zur Herstellung des Präparats bereitgestellt werden.

Das Wesen der Erfindung besteht also darin, dass die Verabreichung von mindestens zwei Substanzen mit hypolipidämischer Wirkung ermöglicht wird, wobei mindestens eine der Substanzen unter p-Oxybenzoesäurederivaten und mindestens eine weitere unter Fibraten ausgewählt ist.

Insbesondere wird erfindungsgemäss ein Arzneimittel bereitgestellt, das eine Kombination aus einem p-Oxybenzoesäurederivat der allgemeinen Formel



worin

$R^1$  = H oder eine geradkettige oder verzweigte C1-C4-Alkylgruppe, insbesondere  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ , oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$ ,

$n = 1, 2$

$X = -\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{CO}-$

$R^2 = -\text{OH}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{COOH}$  bedeuten,

oder einem physiologisch verträglichen Salz davon und einem Fibrat sowie übliche Trägerstoffe, Hilfsmittel und/oder Zusatzstoffe enthält.

Vorzugsweise hat in der vorstehenden allgemeinen Formel  $R^1$  die Bedeutung  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$  oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$ .

Insbesondere handelt es sich bei dem p-Oxybenzoesäurederivat um Lifibrol (4-(4'-tert.-Butylphenyl)-1-(4'-carboxyphenoxy)-2-butanol).

p-Oxybenzoesäurederivate, wie Lifibrol, weisen einen komplexen Wirkungsmechanismus auf, der nicht vollständig geklärt ist. Insbesondere äussert sich die Wirkung derartiger

Substanzen in einer Hemmung der Cholesterinbiosynthese sowie einer Hemmung der Cholesterinresorption.

Unter Fibraten werden erfindungsgemäss alle zur Gruppe der hypotriglyzeridämisch wirkenden Substanzen gehörenden Stoffe verstanden. Ohne an eine Theorie gebunden zu sein, nimmt man an, dass Fibrate die Aktivität von Lipoprotein-Lipase erhöhen und daher vor allem zur Verringerung der Triglyceride führen. Bei einigen Fibraten wurde auch eine Reduktion an LDL-Cholesterin beobachtet.

Erfindungsgemäss wird das Fibrat vorzugsweise unter Bezafibrat, Clofibrat, Ciprofibrat, Gemfibrozil und Fenofibrat ausgewählt.

In einer klinischen Untersuchung an Patienten mit einer kombinierten Hyperlipidämie wurde eine kombinierte Verabreichung von Lifibrol und einem Fibrat auf die hyperlipidämische Wirkung hin untersucht.

Dabei hat sich gezeigt, dass die kombinierte Therapie mit Lifibrol und Fibraten zu einer Verbesserung der meisten der genannten Risikofaktoren führt. Die Verbesserung der Risikofaktoren ist stärker ausgeprägt, als es bei einer reinen Addition der Wirkungen beider Substanzen hätte erwartet werden können. Es wurde eine starke Senkung der Konzentrationen an Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Fibrinogen und LP(a) gesehen und gleichzeitig eine Erhöhung der Konzentration an HDL-Cholesterin festgestellt.

Diese überraschenderweise festgestellte synergistische Wirkung hat insofern eine besondere Bedeutung, als sie eine niedrige Dosierung der Einzelkomponenten zulässt. Dies wiederum führt bei einer Langzeittherapie zu erheblich geringeren Nebenwirkungen. Da nur geringe Mengen an

Wirkstoffen verabreicht werden müssen, wird ferner die Compliance des Patienten erhöht.

Die kombinierte Therapie mit Substanzen aus der Reihe der Fibrate (das sind alle zur Gruppe der hypotriglyzeridämisch wirkenden Substanzen gehörenden Stoffe, wie beispielsweise Bezafibrat, Clofibrat, Ciprofibrat, Gemfibrozil, Fenofibrat usw.) und der Substanzen aus der Klasse der p-Oxybenzoesäurederivate, wie Lifibrol, sowie auch Lifibrol-Metabolite ergeben demnach ein völlig neues Wirkprofil für die Behandlung der multifaktoriellen Erkrankung der Arteriosklerose.

Erfindungsgemäss hängt die genaue Dosierung der Wirkstoffe vom Alter, Körpergewicht und Zustand des Patienten ab. Insbesondere hängt sie vom gewünschten Ausmass der Verringerung der Konzentration an LDL-Cholesterin im Serum ab. Dementsprechend kann die Dosierung individuell für einen Patienten vom Arzt eingestellt werden.

Im allgemeinen liegt jedoch der sich aufgrund der klinischen Untersuchungen ableitende Bereich der Dosierungen für das Lifibrol zwischen 100 und 400 mg pro Tag. Der Applikationsbereich der Fibrate liegt bei der jeweils empfohlenen Basisdosis.

Für die therapeutische Anwendung als Arzneimittel bei kombinierter Hyperlipidämie können die erfindungsgemässen Präparate auf beliebige Weise verabreicht werden; vorzugsweise werden sie jedoch oral verabreicht. Die Verabreichung kann in einer oder mehreren geteilten Dosen pro Tag erfolgen. Beide Wirkstoffe können in einem Präparat vereinigt oder in getrennten Präparaten verabreicht werden. Als galenische Form wird eine Kapsel oder Tablette bevorzugt.

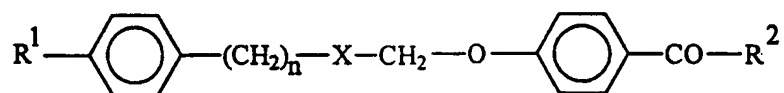


Dazu können die Wirkstoffe mit üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen gemischt werden. Als pharmazeutische Trägerstoffe eignen sich gängige Hilfsstoffe, wie Lactose, Saccharose, Mannan, Kartoffel- oder Maisstärke, Cellulosederivate oder Gelatine, gegebenenfalls unter Zusatz von Gleitmitteln, wie z.B. Magnesium- oder Calciumstearat, sowie Polyethylenglykole.

Bevorzugte Verabreichungsformen sind Steckkapseln aus Hartgelatine sowie geschlossene Weichgelatine-kapseln. In Steckkapseln kann gegebenenfalls der reine Wirkstoff, eventuell mit einem geringen Zusatz an Gleitmitteln, enthalten sein. Bei entsprechenden physikalischen Eigenschaften der Wirkstoffe ist eine Verarbeitung zu Granulaten möglich, wobei als Hilfsstoffe Kartoffel- oder Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Cellulosederivate, Gelatine oder auch hochdisperse Kieselsäuren mitverwendet werden.

Bei Konfektionierung in Weichgelatine-kapseln wird der reine Wirkstoff in geeigneten Flüssigkeiten gelöst oder suspendiert, z.B. in flüssigen Polyethylenglykolen oder Pflanzenölen.

Dementsprechend wird erfindungsgemäss ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels bereitgestellt, wobei ein p-Oxybenzoesäurederivat der allgemeinen Formel



worin

$R^1$  = H oder eine geradkettige oder verzweigte C1-C4-Alkylgruppe, insbesondere  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  und  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ , oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$ .

$n = 1, 2$

$X = -CH(OH)-, -CO-$

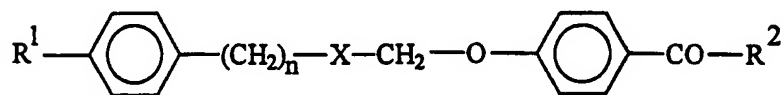
$R^2 = -OH, -NHCH_2COOH$  bedeuten,

oder ein physiologisch verträgliches Salz davon

und ein Fibrat in an sich bekannter Weise mit üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen gemischt und in die gewählte Zubereitungsform, wie eine Tablette oder Kapsel, gebracht werden.

# Patentansprüche

1. Arzneimittel, enthaltend eine Kombination aus einem p-Oxybenzoesäurederivat der allgemeinen Formel



worin

$R^1$  = H oder eine geradkettige oder verzweigte C1-C4-Alkylgruppe, insbesondere  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ , oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$ .

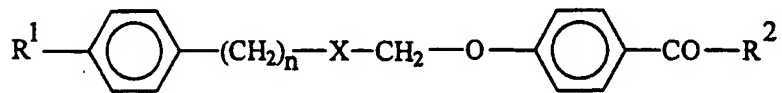
$n$  = 1, 2

$X$  =  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{CO}-$

$R^2$  =  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{COOH}$  bedeuten,

oder ein physiologisch verträgliches Salz davon und einem Fibrat sowie übliche Trägerstoffe, Hilfsmittel und/oder Zusatzstoffe.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem p-Oxybenzoesäurederivat um Lifibrol (4-(4'-tert.-Butylphenyl)-1-(4'-carboxyphenoxy)-2-butanol) handelt.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Fibrat unter Bezafibrat, Clofibrat, Ciprofibrat, Gemfibrozil und Fenofibrat ausgewählt ist.
4. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, wobei ein p-Oxybenzoesäurederivat der allgemeinen Formel



worin

$R^1$  = H oder eine geradkettige oder verzweigte C1-C4-Alkylgruppe, insbesondere  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ , oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-COOH}$ .

$n = 1, 2$

$X = -\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{CO}-$

$R^2 = -\text{OH}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{COOH}$  bedeuten, oder ein physiologisch verträgliches Salz davon und ein Fibrat in an sich bekannter Weise mit üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen gemischt und in die gewählte Zubereitungsform, wie eine Tablette oder Kapsel, gebracht werden.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Interna- Application No  
 PCT/EP 95/01565

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 6 A61K31/19 A61K31/195 //(A61K31/19,31:215)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y          | EP-A-0 133 935 (KLINGE PHARMA GMBH) 13<br>March 1985<br>cited in the application<br>see claims 1-3<br>---   | 1-4                   |
| Y          | METABOLISM,<br>vol. 39, no. 4, 1990<br>pages 403-409,<br>ILLINGWORTH, D.R. ET AL 'The<br>hypolipidemic effects of lovastatin and<br>clofibrate alone and in combination in<br>patients with type III<br>hyperlipoproteinemia'<br>see abstract<br>---<br>-/- | 1-4                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 July 1995

Date of mailing of the international search report

05.09.95

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seegert, K

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 95/01565

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| Y        | <p>DRUG DEVELOPMENT RESEARCH,<br/>vol. 33, 1994<br/>pages 439-447,<br/>DINH, D.M. ET AL 'Lifibrol increases<br/>hepatic cholesterol 7<math>\alpha</math>-hydroxylase<br/>activity in Sprague-Dawley rats'<br/>see abstract<br/>-----</p> | 1-4                   |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/01565

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP-A-0133935                              | 13-03-85            | DE-A- 3326164              | 31-01-85            |
|   |                     | AU-B- 560643               | 09-04-87            |
|   |                     | AU-A- 2985184              | 24-01-85            |
|   |                     | CA-A- 1214784              | 02-12-86            |
|   |                     | DE-A- 3468209              | 04-02-88            |
|   |                     | JP-B- 1014898              | 14-03-89            |
|   |                     | JP-C- 1532338              | 24-11-89            |
|   |                     | JP-A- 60025953             | 08-02-85            |
|   |                     | US-A- 4582857              | 15-04-86            |
| -----                                     |                     |                            |                     |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 95/01565

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/19 A61K31/195 //(A61K31/19,31:215)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| Y          | EP-A-0 133 935 (KLINGE PHARMA GMBH)<br>13. März 1985<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe Ansprüche 1-3<br>---   | 1-4                |
| Y          | METABOLISM,<br>Bd. 39, Nr. 4, 1990<br>Seiten 403-409,<br>ILLINGWORTH, D.R. ET AL 'The<br>hypolipidemic effects of lovastatin and<br>clofibrate alone and in combination in<br>patients with type III<br>hyperlipoproteinemia'<br>siehe Zusammenfassung<br>---<br>-/- | 1-4                |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Juli 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05.09.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seegert, K



| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN |  |                    |
|--|--|--------------------|
| Kategorie  | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
| Y  | DRUG DEVELOPMENT RESEARCH,<br>Bd. 33, 1994<br>Seiten 439-447,<br>DINH, D.M. ET AL 'Lifibrol increases<br>hepatic cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase<br>activity in Sprague-Dawley rats'<br>siehe Zusammenfassung<br>----- | 1-4                |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 95/01565

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP-A-0133935                                       | 13-03-85                      | DE-A- 3326164                     | 31-01-85                      |
|  |                               | AU-B- 560643                      | 09-04-87                      |
|  |                               | AU-A- 2985184                     | 24-01-85                      |
|  |                               | CA-A- 1214784                     | 02-12-86                      |
|  |                               | DE-A- 3468209                     | 04-02-88                      |
|  |                               | JP-B- 1014898                     | 14-03-89                      |
|  |                               | JP-C- 1532338                     | 24-11-89                      |
|  |                               | JP-A- 60025953                    | 08-02-85                      |
|  |                               | US-A- 4582857                     | 15-04-86                      |
|  |                               |                                   |                               |